

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.858

*И. В. Литвиненко¹, Э. В. Бойко¹, П. С. Дынин¹, Б. С. Литвинцев¹, А. Г. Труфанов¹,
В. Ю. Лобзин¹, В. И. Леонов², Е. В. Литвиненко¹, Р. Ф. Гимадудинов¹, А. А. Юрин¹*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА И НАРУШЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНО-ПРОСТРАНСТВЕННОГО ВОСПРИЯТИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

¹ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, Российская Федерация, 194044,
Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация, 199034,
Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

В статье приведены современные данные об этиопатогенезе рассматриваемого симптомокомплекса. Представлены результаты собственного исследования с оценкой толщины различных слоев сетчатки глаза, коры головного мозга, клинко-нейропсихологическим обследованием пациентов. Исследования толщины сетчатки и коры головного мозга выполнялись с использованием методики оптической когерентной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга соответственно. Проводилось клинко-нейропсихологическое тестирование, направленное на установку степени тяжести заболевания, выраженности зрительно-пространственных и когнитивных изменений, их взаимосвязи. Полученные данные позволяют судить о наличии наиболее чувствительных зон сетчатки глаза и коры головного мозга при развитии зрительно-пространственных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Библиогр. 37 назв. Ил. 3. Табл. 4.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, зрительно-пространственные нарушения, когнитивные нарушения, сетчатка глаза, морфометрия, оптическая когерентная томография.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE VISUAL ANALYZER AND DISTURBANCE OF VISUAL-SPATIAL PERCEPTION IN PARKINSON'S DISEASE

*I. V. Litvinenko¹, E. V. Boyko¹, P. S. Dynin¹, B. S. Litvintsev¹, A. G. Trufanov¹, V. Yu. Lobzin¹, V. I. Leonov²,
E. V. Litvinenko¹, R. F. Gimadudinov¹, A. A. Jurin¹*

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6, Academic Lebedev str., St. Petersburg, 194044,
Russian Federation

² Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

Modern data about the etiopathogenesis of the considered symptoms is represented. The results of our own research with estimation of the thickness of the various layers of the retina, the cerebral cortex, clinical and neuropsychological examination of patients are presented. Examination of the retina and the thickness of the cerebral cortex were carried out using the technique of optical coherent tomography and magnetic resonance imaging of the brain, respectively. Clinical and neuropsychological testing, aimed at setting the degree of severity of the disease, the severity of visual-spatial and cognitive changes and their relationship were conducted. The data allow us to view the presence of the most

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2016

sensitive areas of the retina and cerebral cortex in the development of visual-spatial impairment in Parkinson's disease patients. Refs 37. Figs 3. Tabl. 4.

Keywords: Parkinson's disease, visual-spatial disorders, cognitive disorders, retina, morphometry, optical coherence tomography.

Введение

Зрительные и зрительно-пространственные нарушения (ЗПН) являются одним из неблагоприятных для жизни пациента проявлений болезни Паркинсона (БП), наряду с комплексом других немоторных симптомов данного заболевания [1; 2; 3]. К ним относятся изменение контрастной чувствительности и цветового зрения, ощущение «песка» в глазах, расстройства пространственного восприятия, зрительные галлюцинации [4; 5]. В свою очередь, наиболее частым проявлением рассматриваемой симптоматики являются зрительные иллюзии и галлюцинации [6]. По современным данным, частота их встречаемости составляет в среднем около трети от всех зрительно-пространственных нарушений при болезни Паркинсона [7]. Отметим также, что одно из самых неблагоприятных немоторных проявлений болезни Паркинсона — деменция, имеющая ряд некогнитивных предикторов, не проявляющихся непосредственным нарушением когнитивных функций [8–13]. В связи с этим важным аспектом представляется тот факт, что зрительно-пространственный дефицит в наибольшей степени проявляет себя у пациентов с наличием деменции [14; 15]. Одним из дополнительных проявлений данной симптоматики считается развитие у группы пациентов с деменцией галлюцинаций [16]. При этом в ряде исследований показано, что нарушение зрительно-пространственного восприятия в сочетании с умеренно выраженными когнитивными нарушениями является предиктором деменции при БП [17–19].

Дофаминергические нейроны, выявленные в сетчатке в 1982 г., безусловно, играют важную роль в функциональной активности сети медиаторов, действуя на уровне как внутренних, так и наружных ее слоев [20; 21]. За последнее время было проведено большое количество исследований сетчатки глаза у пациентов с БП с использованием методики оптической когерентной томографии (ОКТ), кроме того, рядом специалистов выполнялись исследования показателей толщины коры у пациентов с БП, имевших ЗПН [22–24]. Отметим, что методика ОКТ как метод диагностики успешно применяется при ряде других неврологических заболеваний [25].

При выполнении исследования в большинстве случаев авторами учитывались показатели нейропсихологического обследования, что целесообразно, учитывая наличие у пациентов с БП прогрессирующих когнитивных нарушений [26]. Неоднородность результатов проводимых исследований как сетчатки глаза, так и коры головного мозга позволяет предположить, что предпосылками к развитию ЗПН можно считать факторы, воздействующие на периферическую, проводниковую и центральную части зрительного анализатора. Целью нашего исследования было изучение роли изменений сетчатки глаза, толщины коры, клинических и нейропсихологических особенностей в развитии ЗПН.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач в группу исследования был включен 91 пациент с диагнозом «болезнь Паркинсона», установленным в соответствии с критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании [27; 28].

Средний возраст составил $64,44 \pm 5,52$ лет. Стадия заболевания у пациентов составляла от 2,0 до 3,0 по Хен и Яру [29]. Критериями исключения из группы стали наличие значимой офтальмологической патологии (глаукома, возрастная макулодегенерация, ретиношизис, ретинальные кисты и др.), за исключением начальной возрастной катаракты, а также ряд неврологических заболеваний (перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения). Все пациенты прошли неврологический и офтальмологический осмотр в клинике нервных болезней и в клинике офтальмологии Военно-медицинской академии с целью исключения сопутствующей неврологической и офтальмологической патологии, которая могла бы повлиять на итоговую интерпретацию результатов. Группу контроля составили 20 человек соответствующей возрастной группы ($65,72 \pm 7,23$ лет) без наличия значимых неврологических и офтальмологических заболеваний.

Все пациенты с БП прошли нейропсихологическое тестирование, включавшее в себя оценку тяжести заболевания по унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона (UPDRS), тестирование когнитивных функций по шкалам краткой оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE) и краткой оценки регуляторных функций (Frontal Assessment Battery — FAB) [30–33]. Также пациентам были предложены тесты на определение наличия нарушений зрительно-пространственного восприятия, включавшие в себя тест перечеркнутых фигур для исследования зрительного восприятия Поппельрейтера—Гента, тест замаскированных зрительных структур Готтшальдта, тест прогрессивных матриц Равена, опыт с анализом пространственных соотношений, проба с оценкой положения стрелок на часах [34].

В результате тестирования пациенты с болезнью Паркинсона были разделены на четыре подгруппы. Первую составили пациенты с болезнью Паркинсона без зрительно-пространственных нарушений и когнитивного дефицита (БП0), вторую — пациенты с наличием когнитивного дефицита без зрительно-пространственных нарушений (БПКН), третью — пациенты с болезнью Паркинсона с наличием зрительно-пространственных нарушений без когнитивного дефицита (БПЗН) и четвертую — пациенты с наличием зрительно-пространственных нарушений и когнитивного дефицита (БПКНЗН).

Всем пациентам с болезнью Паркинсона и в контрольной группе было проведено исследование сетчатки глаза на аппарате ОКТ RTVue-100 (Optovue, США) с использованием ряда протоколов (рис. 1).

Протокол ganglion cell complex (GCC), предназначенный для оценки общей толщины слоя, верхнего и нижнего участков слоя ганглионарных клеток, разделенных по горизонтальному меридиану, включая показатели глобальных (global loss volume — GLV) и локальных (focal loss volume — FLV) потерь в процентном соотношении на участке 7×7 мм, центрированном на 1 мм латеральнее центральной ямки. Протокол retinal nerve fiber layer (RNFL), оценивающий толщину слоя нервных волокон сетчатки, расположенных перипапиллярно, наряду с GCC является одним из наиболее часто используемых исследователями протоколов для оценки сетчатки глаза у пациентов с болезнью Паркинсона. Преимущество протокола RNFL заключается в возможности измерения толщины слоя по окружности, представляющей собой равноудаленные зоны относительно диска зрительного нерва (temporal-superior-nasal-inferior или TSNI), и отображения результатов как в целом,

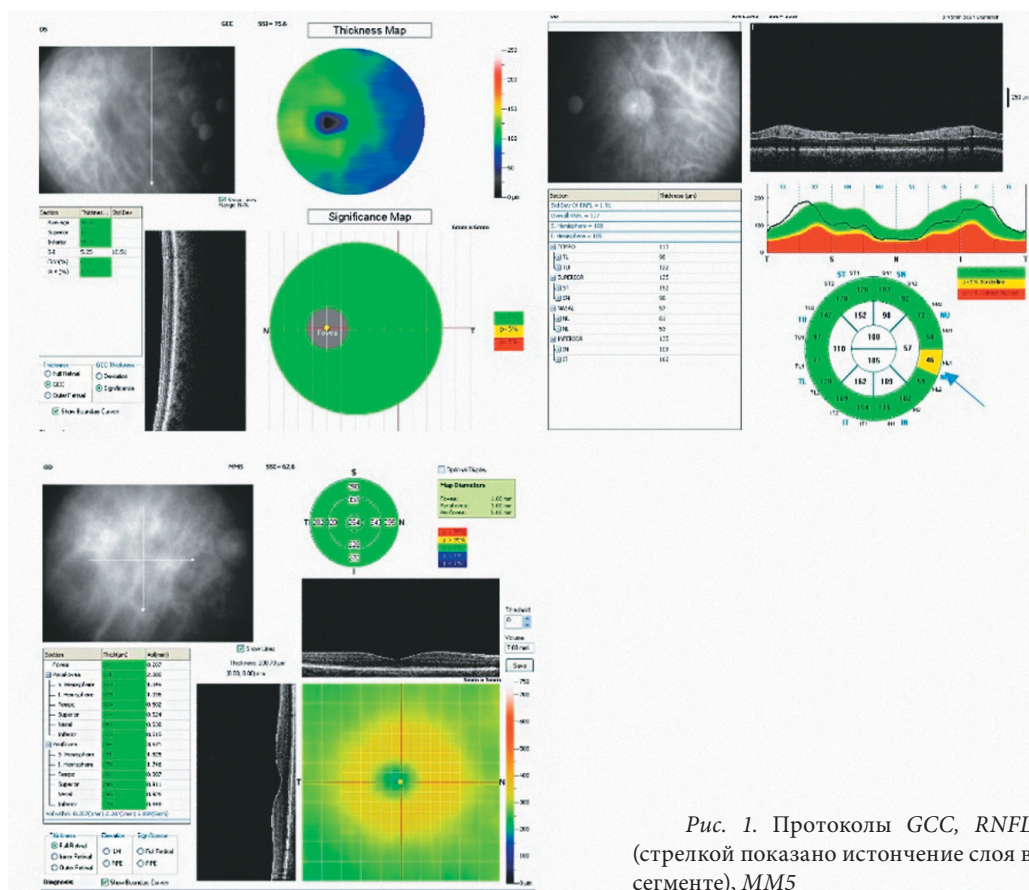


Рис. 1. Протоколы GCC, RNFL (стрелкой показано истончение слоя в сегменте), MM5

так и отдельно в каждой зоне. Третий протокол, macular map (MM5), представляет собой карту толщины сетчатки в макулярной зоне, разделенную на центральную область (фовеа), среднюю (парафовеа) и внешнюю (перифовеа). Использование данного протокола дает возможность оценки толщины как всех слоев сетчатки, так и по границе внутреннего и наружного участков сетчатки (outer retinal layer и inner retinal layer).

Также большинству пациентов была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на высокопольном аппарате Magnetom Symphony (Siemens, Германия) с силой индукции магнитного поля 1,5 Тл с использованием двухканальной катушки. Для оценки толщины коры головного мозга постпроцессинговая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программного обеспечения FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), оценивающего толщину коры с использованием критериев атласа Тайларакса (<http://www.talairach.org/about.html>). Подсчет результатов производился с применением критериев Манна—Уитни, Краскела—Уоллиса, медианного теста и расчетом коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты работы

На основании проведенного тестирования зрительно-пространственные нарушения были выявлены у 40 пациентов из обследованной группы, что составило 43,9 %. В целом распределение по группам было следующим: БПО — 23 человека (25,3 %), БПКН — 28 человек (30,7 %), БПЗН — 22 человека (24,2 %), БПКНЗН — 18 человек (19,8 %). Общие и клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Общие и клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	БПО	БПКН	БПЗН	БПКНЗН
Количество	23	28	22	18
Пол				
М	19	18	16	13
Ж	4	10	6	5
Возраст (m±sd)	61,13±5,10	66,14±5,52	62,55±4,67	68,55±3,40
Хен и Яр				
2	8	7	2	-
2,5	11	14	9	1
3	4	7	10	15
4	-	-	1	2

Исследование сетчатки глаза с помощью методики ОКТ было выполнено всем пациентам, как с наличием, так и отсутствием зрительно-пространственного дефицита. При подсчете был использован критерий Манна—Уитни недифференцированных результатов (БП в целом и группа контроля) и критерий Краскела—Уоллиса при изучении распределения результатов по четырем группам в когорте пациентов с БП (БПО, БПКН, БПЗН, БПКНЗН). Наряду с этим исследовались средние значения распределения основных показателей выполняемых протоколов. Вначале было оценено общее количество ганглионарных клеток (показатель GCC Average), перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (показатель Overall RNFL) и толщина сетчатки в макулярной зоне (протокол ММ5) у всех пациентов с БП в сравнении с группой контроля (рис. 2).

Исходя из полученных результатов можно видеть, что средний уровень толщины у пациентов группы БПО превышал остальные по результатам протоколов GCC Av и Overall RNFL. В случае протокола ММ5 такой тенденции со стороны группы БПО не отмечалось, более того, средний показатель был меньше, чем в группах БПКН и БПЗН (табл. 2).

В результате наиболее чувствительным параметром при оценке толщины слоев сетчатки у пациентов с БП и контрольной группы оказался показатель толщины макулярной карты ММ5 ($p < 0,05$), в котором более значимыми были снижение толщины участков фовеальной и перифовеальной области. Несмотря на то что изменение толщины исследуемых показателей в протоколах GCC и RNFL оказалось статистически менее значимым ($p = 0,06$ и $p = 0,14$ соответственно), был проведен анализ распределения данных показателей внутри выделенных групп, учитывая тот факт, что при анализе результатов обоих протоколов толщина в группе БПО была больше, чем в остальных. Известно, что ЗПН могут проявлять себя на

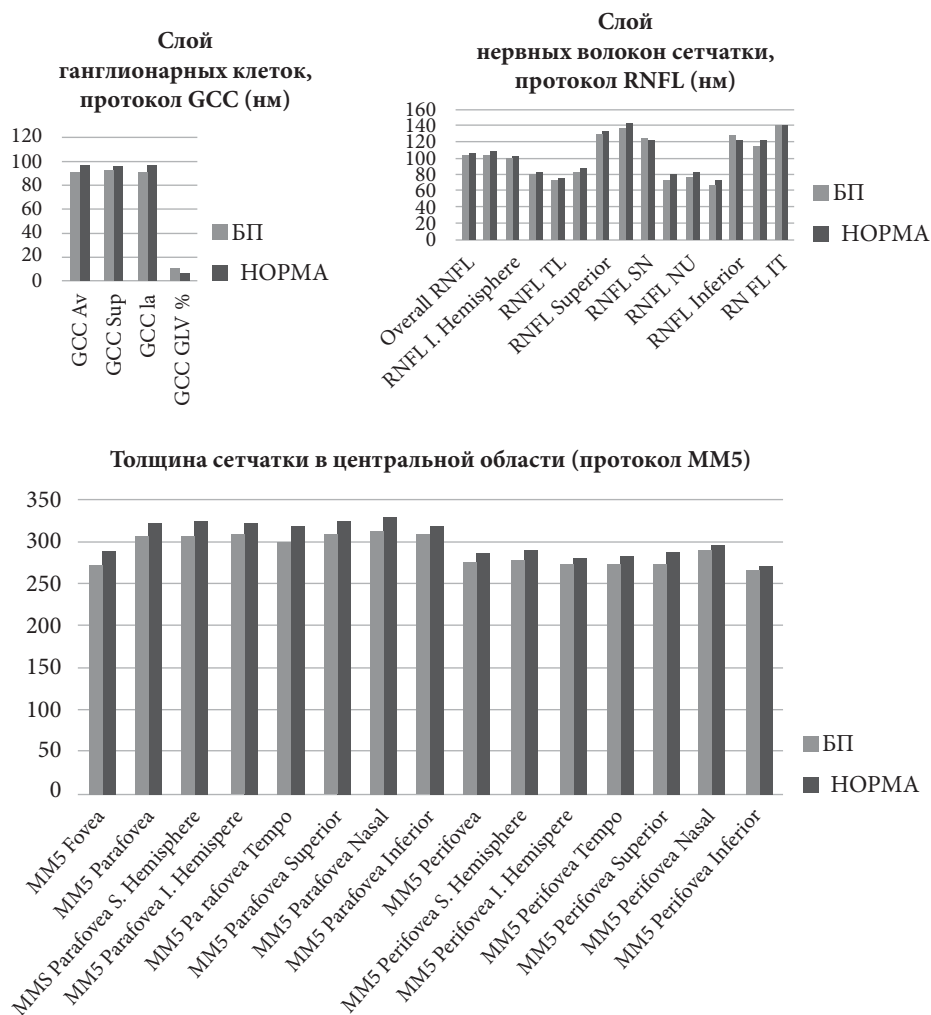


Рис. 2. Толщина ганглионарного слоя (GCC Av), слоя нервных волокон сетчатки (Overall RNFL) и фовеальной, пара- и перифовеальных зон макулы (MM5)

Таблица 2. Результаты протоколов GCC, RNFL и MM5 в группах пациентов и группе контроля (m±sd)

Показатель	БП (все больные), нм	БП0, нм	БПКН, нм	БПЗН, нм	БПКНЗН, нм	Норма, нм	<i>p</i> ^a
GCC Av	92,13±8,08	95,45±7,66	92,67±9,74	88,96±6,96	90,91±5,45	96,61± 10,50	0,060
Overall RNFL	101,00±10,54	105,38±11,29	100,93±9,99	97,44±6,18	99,81±13,23	104,80± 12,67	0,158
MM5 Fovea	272,42±20,82	266,30±14,92	274,68±28,00	278,68±27,53	269,06±16,18	288,67± 25,77	0,002 ^b

Примечание: ^a — сравнение между группой контроля и группой пациентов с БП; ^b — статистически значимая разница; GCC Av — общее количество ганглионарных клеток; RNFL — общая толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки; MM5 Fovea — толщина фовеальной области макулярной карты.

различных стадиях заболевания. Была проведена оценка достоверности в сравнении с группой контроля и между группами пациентов с БП. Далее представлены показатели, по которым отмечалось достоверное снижение толщины исследуемой зоны как в сравнении четырех групп со здоровой, так и между группами внутри выборки пациентов с БП (табл. 3).

Анализ полученных результатов показал статистически достоверное снижение толщины нижнего участка ($p = 0,044$) и величины фокальных потерь (%) СГК ($p = 0,021$), а также толщины нижнего квадранта СНВС ($p = 0,019$) у всех пациентов с БП в сравнении с группой контроля. При оценке толщины различных участков данных слоев внутри групп пациентов с учетом группы контроля ряд показателей СГК у пациентов с наличием ЗПН без когнитивных нарушений достоверно отличался от группы БП0 (толщина общего числа ганглионарных клеток ($p = 0,041$), верхнего участка данного слоя ($p = 0,044$), а также показатель глобальных потерь ($p = 0,023$). Таким образом, снижение величины показателя глобальных потерь СГК было статистически достоверным внутри групп пациентов и в сравнении с группой контроля.

Кроме того, отмечалось достоверно значимое снижение толщины как височного квадранта СНВС ($p = 0,034$), так и его нижнего сектора ($p = 0,048$), а также височного сектора нижнего квадранта СНВС ($p = 0,010$) в отдельности у группы БПНЗН в сравнении с БП0. Таким образом, внутри групп при оценке протокола RNFL наиболее значимыми оказались изменения в височной зоне, выявленные у пациентов с наличием зрительных и когнитивных нарушений, в сравнении с группой больных без наличия данного симптомокомплекса.

В целом распределение показателей толщины коры по исследуемым зонам в норме и патологии представлено на рисунке 3. Как видно из диаграммы, некоторые показатели были равны и даже превышали значения у пациентов с БП.

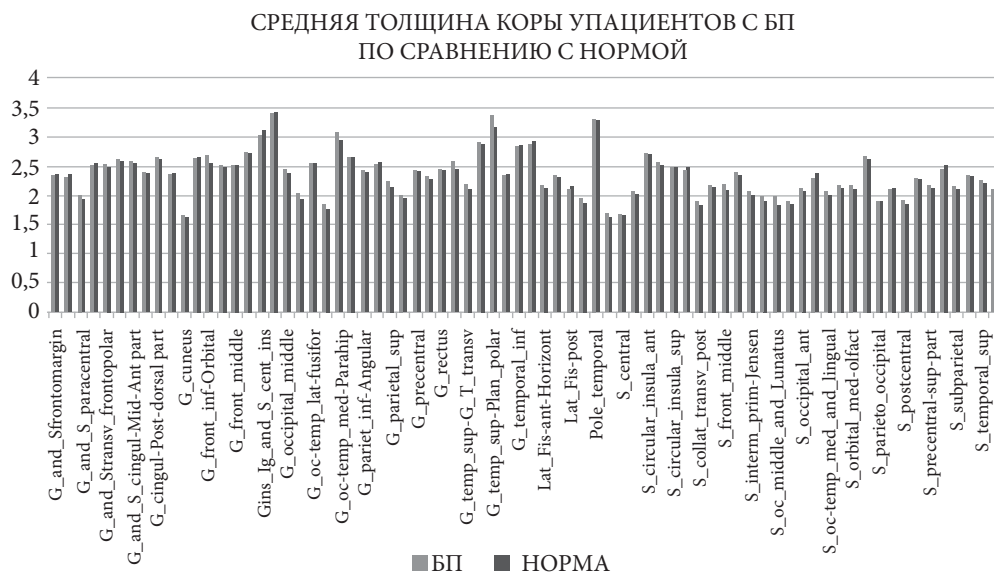


Рис. 3. Толщина исследуемых участков коры в зависимости от группы пациентов (мм)

Таблица 3. Толщины показателей протоколов слоя ганглионарных клеток (GCC) и слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) в группах с учетом группы контроля

Показатель	БП (все больные), нм	БПО, нм	БПКН, нм	БПЗН, нм	БПКНЗН, нм	Норма, нм	P^a	P^b
GCC Av	92,13±8,08	95,45±7,66	92,67±9,74	88,96±6,96 ^d	90,91±5,45	96,61±10,50 ^d	>0,05	0,041
GCC Sup	92,14±8,39	95,91±8,61 ^e	92,68±9,01	88,34±7,80 ^e	91,14±5,83	95,99±11,65	>0,05	0,044
GCC Inf	92,12±8,66 ^e	95,01±7,28	92,67±11,28	89,59±7,02	90,68±6,58	97,31±10,61 ^c	0,044	>0,05
GCC S-I	0,02±5,42	0,90±4,38	0,02±6,08	-1,26±5,14	0,45±5,98	-1,29±7,61	>0,05	>0,05
GCC FLV%	2,23±5,34 ^c	1,22±1,42	2,35±2,58	2,98±4,47	2,41±3,06	1,21±1,53 ^c	0,021	>0,05
GCC GLV%	8,11±5,34 ^c	5,44±3,59 ^e	8,31±4,85	10,51±5,95 ^e	8,26±6,01	6,03±5,17 ^c	>0,05	0,023
Overall RNFL	101,30±11,16	105,79±11,21	100,34±9,87	99,30±10,61	99,51±12,90	104,80±12,67	>0,05	>0,05
RNFL S. Hemisph	104,27±12,74	108,78±12,86	104,60±12,07	100,27±10,79	102,90±14,82	108,27±14,81	>0,05	>0,05
RNFL I. Hemisph	98,33±12,13	102,79±10,84	96,08±10,66	98,33±14,17	96,13±12,56	101,47±11,48	>0,05	>0,05
RNFL Tempo	80,41±16,38	84,24±12,59 ^f	82,48±14,98	82,50±20,07	69,75±14,41 ^f	81,40±15,43	>0,05	0,034
RNFL TL	76,95±17,24	78,91±15,16	77,57±16,25	82,36±20,53	66,83±13,59	74,93±15,68	>0,05	>0,05
RNFL TU	83,88±18,47	89,57±13,84 ^f	87,39±17,34	82,64±21,69	72,67±17,36 ^f	87,60±17,82	>0,05	0,048
RNFL Superior	128,49±17,82	132,02±18,71	129,18±15,10	123,32±17,64	129,25±20,74	131,80±15,96	>0,05	>0,05
RNFL ST	136,20±20,48	142,78±21,89	139,54±19,65	131,45±17,94	128,39±20,46	141,27±17,08	>0,05	>0,05
RNFL SN	120,79±22,72	121,26±20,61	118,82±16,72	115,18±25,38	130,11±28,37	122,47±21,32	>0,05	>0,05
RNFL Nasal	71,59±17,57	76,13±20,25	67,82±17,01	67,66±15,13	76,47±16,27	77,67±18,81	>0,05	>0,05
RNFL NU	76,23±18,81	81,52±21,93	72,64±20,34	71,81±12,49	80,44±17,27	82,60±20,85	>0,05	>0,05
RNFL NL	66,96±18,07	70,74±19,27	63,00±14,49	63,50±20,76	72,50±17,00	72,80±17,36	>0,05	>0,05
RNFL Inferior	124,71±18,9 ^c	130,76±18,77	121,88±17,61	123,73±21,03	122,58±18,55	125,13±32,4 ^c	0,019	>0,05
RNFL IN	110,32±23,52	113,78±26,79	104,96±22,46	106,55±20,19	118,83±23,15	119,00±21,49	>0,05	>0,05
RNFL IT	139,10±21,55	147,74±14,79 ^f	138,79±18,83	140,91±26,53	126,33±21,58 ^f	138,68±15,01	>0,05	0,010

Примечание: ^a — сравнение между группой контроля и группой всех пациентов с БП; ^b — сравнение внутри групп пациентов с БП с учетом группы контроля; ^c — статистически значимая разница при сравнении всех пациентов с БП и группы контроля; ^d — статистически значимая разница при сравнении групп БПЗН и НОРМА; ^e — статистически значимая разница при сравнении групп БПО и БПЗН; ^f — статистически значимая разница при сравнении групп БПО и БПКНЗН; GCC Av — общее количество ганглионарных клеток; GCC Sup — верхний участок слоя ганглионарных клеток (CGK); GCC Inf — нижний участок CGK; GCC S-I — соотношение верхней и нижней частей CGK; Overall RNFL — общая толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (CHBC); RNFL S. Hemisphere — толщина верхней полусферы CHBC; RNFL I. Hemisphere — толщина нижней полусферы CHBC; RNFL Tempo — височный квадрант CHBC; RNFL TL — нижний сектор височного квадранта CHBC; RNFL TU — верхний сектор височного квадранта CHBC; RNFL Superior — верхний квадрант CHBC; RNFL ST — височный сектор верхнего квадранта CHBC; RNFL SN — назальный сектор верхнего квадранта CHBC; RNFL Nasal — назальный квадрант CHBC; RNFL NU — верхний сектор назального квадранта CHBC; RNFL NL — нижний сектор назального квадранта CHBC; RNFL Inferior — нижний квадрант CHBC; RNFL IN — назальный сектор нижнего квадранта CHBC; RNFL IT — височный сектор нижнего квадранта CHBC.

С помощью корреляционного анализа была проведена оценка изменений толщины коры, ее возможная взаимосвязь с изменениями толщины сетчатки. Особый интерес вызывали показатели, у которых было обнаружено достоверное снижение толщины по сравнению с нормой и внутри групп пациентов с БП. В результате было выявлено несколько положительных корреляционных взаимосвязей (табл. 4).

Таблица 4. Взаимосвязь толщины слоев сетчатки и участков коры головного мозга (корреляционный анализ по Спирмену)

Показатель	Корреляционная взаимосвязь ($p < 0,05$)	Коэффициент корреляции
Общий процент потерь ганглионарных клеток (GCC GLV%)	Первая межуточная борозда Енсена	0,293
Инфратемпоральный участок CHBC (RNFL IT)	Верхняя теменная извилина	0,283
Верхнетемпоральный участок CHBC (RNFL TU)	Околomosолистая борозда (Sulcus pericallosal)	0,261
Нижний квадрант CHBC (RNFL Inferior)	Передняя горизонтальная ветвь латеральной борозды	0,321
Инфраназальный участок CHBC (RNFL IN)	Передняя горизонтальная ветвь латеральной борозды	0,365
Протоколы макулярной карты (MM5)		
Фовеа (MM5 Fovea)	Верхняя височная извилина	0,242
	Околomosолистая борозда (Sulcus pericallosal)	0,245
	Средняя затылочная извилина	0,200
Парафовеа (MM5 Parafovea)	Внутриременная борозда и поперечная теменная борозда	0,302
Верхняя полусфера парафовеа (MM5 Parafovea S. Hemisphere)	Внутриременная борозда и поперечная теменная борозда	0,309
Темпоральный квадрант парафовеа (MM5 Parafovea Tempo)	Верхняя височная извилина	0,286
	Внутриременная борозда и поперечная теменная борозда	0,333
Верхний квадрант парафовеа (MM5 Parafovea Superior)	Внутриременная борозда и поперечная теменная борозда	0,316
Перифовеа (MM5 Perifovea)	Верхняя лобная извилина	0,282
	Обонятельная борозда	0,338
Верхняя полусфера перифовеа (MM5 Perifovea S. Hemisphere)	Средняя лобная извилина	0,356
	Верхняя лобная извилина	0,334
	Верхняя затылочная извилина	0,276
	Прямая извилина	0,33
	Предклинье	0,342
	Обонятельная борозда	0,388
Верхний квадрант перифовеа (MM5 Perifovea Superior)	Средняя лобная извилина	0,356
	Верхняя лобная извилина	0,323
	Верхняя затылочная извилина	0,307
	Прямая извилина	0,3
	Предклинье	0,367
	Обонятельная борозда	0,362

В результате исследования был выявлен ряд зон сетчатки, снижение толщины которых коррелировало с изменением толщины определенных участков коры, однако коэффициент корреляции был преимущественно низким. Следует отметить, что несколько показателей, снижение толщины которых было статистически значимым при исследовании протоколов сетчатки, обнаружили корреляционную взаимосвязь с участками коры. Так, наблюдалась корреляционная взаимосвязь изменения толщины височного сектора нижнего квадранта СНВС с толщиной верхней теменной извилины, а также ряда других показателей (толщины верхней полушферы перифовеа, верхнего квадранта перифовеа с толщиной верхней затылочной извилины, ряда участков перифовеа со средней и верхней лобными извилинами, зоной обонятельной борозды).

Обсуждение

В нашей работе не рассматривалось влияние лекарственных средств на формирование ЗПН, поскольку в подобных случаях эффект может носить преходящий характер, вызванный действием препарата. Полученные результаты изменений толщины сетчатки в исследованной выборке пациентов позволяют предположить влияние истончения определенных ее слоев на формирование ЗПН. Установлена корреляционная связь с лобной, затылочной корой, имевшая, однако, низкий коэффициент корреляции. В представленном исследовании были выявлены изменения как у всей выборки пациентов с БП в сравнении с группой контроля, так и внутри нее. Так, у пациентов с наличием ЗПН и когнитивных нарушений отмечалось достоверно значимое снижение величины ряда показателей, в частности в височном квадранте СНВС, в СГК, величине объема глобальных потерь СГК в сравнении с группой контроля и с группой пациентов, страдающих БП, но не имевших когнитивных нарушений и зрительного дефицита.

Также следует отметить, что когнитивные нарушения, а также неблагоприятные ЗПН (иллюзии, галлюцинации) чаще проявляются на развернутых и более поздних стадиях БП. В частности, в нашем исследовании группу БПКНЗН составляли преимущественно пациенты с 3,0 и 4,0 стадиями по Хен и Яру, имевшие более выраженный моторный дефицит в сравнении с другими тремя группами. В связи с этим безусловно заманчивой видится перспектива использования наиболее чувствительных показателей как потенциального биомаркера развития ЗПН и последующих когнитивных нарушений, выявляемых на ОКТ-исследовании и, соответственно, более раннее начало адекватной терапии. Однако необходимо отметить, что у пациентов с наличием изменений толщины сетчатки, вызванных офтальмологическими и соматическими (глаукома, сахарный диабет) заболеваниями, информативность данного исследования значительно снижается [35]. К недостаткам также следует отнести тот факт, что ЗПН в сочетании с развивающимися впоследствии когнитивными нарушениями возникают, как правило, у более пожилых пациентов, что также может снижать достоверность исследования в силу естественного прогрессирования дегенеративных процессов. Это определяет актуальность исследований, направленных на оценку периферической и центральной частей зрительного анализатора у групп пациентов в динамике, что позволит оценить скорость изменений толщины сетчатки глаза и коры головного мозга, их взаимосвязь с другими немоторными и моторными проявлениями заболевания.

Целесообразным представляется также использование дополнительных методов диагностики с целью изучения функциональных и структурных изменений головного мозга [36; 37].

Литература

1. Иллариошкин С. Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса. М.: НЦН РАМН, 2011. С. 41–47.
2. Литвиненко И. В., Одинак М. М., Труфанов А. Г. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма: Методические рекомендации. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012.
3. Нодель М. Р., Яхно Н. Н. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 2. С. 3–8.
4. Archibald N. K., Clarke M. P., Mosimann U. P., Burn D. J. The retina in Parkinson's disease // Brain. 2009. No 132. P. 1128–1145.
5. Biousse V., Skibell B. C., Watts R. L. et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease // Neurology. 2004. No 62. P. 177–180.
6. Davidsdottir S., Cronin-Golomb A., Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease // Vision Res. 2005. No 45. P. 1285–1296.
7. Левин О. С., Федорова Н. В. Болезнь Паркинсона. 2-е изд. М.: МЕД Пресс-Информ, 2012. 352 с.
8. Иллариошкин С. Н. Когнитивные расстройства. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств // Consilium Medicum. 2007. Т. 9 (7). С. 9–15.
9. Литвиненко И. В., Одинак М. М. Патогенетические основы формирования когнитивных и психотических нарушений при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2004. Т. 104 (4). С. 76–80.
10. Литвиненко И. В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии // Успехи геронтологии. 2004. № 13. С. 94–101.
11. Литвиненко И. В., Одинак М. М., Шатова А. В., Сологуб О. С. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2007. Т. 3 (19). С. 43–49.
12. Литвиненко И. В. Некогнитивные предикторы деменции при болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса. М.: РКИ «Соверо-Пресс», 2014. С. 86–89.
13. Литвиненко И. В., Труфанов А. Г., Юрин А. А., Резванцев М. В., Воронков Л. В., Фокин В. А. Морфометрические основы депрессии при болезни Паркинсона и возможности ее прогнозирования // Доктор.Ру. 2014. № 6–1 (94). С. 20–25.
14. Archibald N. K., Clarke M. P., Mosimann U. P., Burn D. J. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia // Movement disorders. 2011. No 26(13). P. 2387–2395.
15. Tian T., Zhu X.-H., Liu Y.-H. Potential role of retina as a biomarker for progression of Parkinson's disease // International Journal of Ophthalmology 2011. No 4 (4). P. 433–438.
16. Lee J. Y., Kim J. M., Ahn J. et al. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease // Movement Disorders. 2014. No 29 (1). P. 61–67.
17. Litvan I., Goldman J. G., Tröster A. I. et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines // Movement Disorders. 2012. No 27. P. 349–356.
18. Svenningsson P., Westman E., Ballard C., Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment // Lancet Neurol. 2012. No 11. P. 697–707.
19. Williams-Gray C. H., Evans J. R., Goris A. et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIG cohort // Brain. 2009. No 132. P. 2958–2969.
20. Frederick J. M., Rayborn M. E., Laties A. M. et al. Dopaminergic neurons in the human retina // Comp. Neurol. 1982. No 210 (1). P. 65–79.
21. Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease // Surg. Radiol. Anat. 1988. No 10. P. 137–144.
22. Aaker G. D., Myung J. S., Ehrlich J. R. et al. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography // Clin. Ophthalmol. 2010. No 4. P. 1427–1432.
23. Archibald N. K., Clarke M. P., Mosimann U. P., Burn D. J. Retinal thickness in Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. 2011. No 17. P. 431–436.

24. Cubo E., Tedejo R. P., Rodriguez Mendez V. et al. Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor // *Movement Disorders*. 2010. No 25 (14). P. 2461–2462.

25. Бойко Э. В., Коваленко А. В., Бисага Г. Н., Краснощекова Е. Е. Роль оптической когерентной томографии в диагностике и лечении демиелинизирующих заболеваний // *Офтальмологические ведомости*. 2010. Т. 3 (1). С. 4–10.

26. Одинак М. М., Емелин А. Ю., Лобзин В. Ю., Воробьев С. В., Киселев В. Н. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. Спецвыпуск 2. С. 51–55.

27. Gibb W. R., Less A. J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1988. No 51 (6). P. 745–752.

28. Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1992. No 55 (3). P. 181–184.

29. Hoehn M. M., Yahr M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology* 1967. No 17 (5). P. 427–442.

30. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: Frontal Assessment Battery at bedside // *Neurology*. 2000. No 55. P. 1621–1626.

31. Emre M., Arslan D., Brown R. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease // *Movement Disorders* 2007. No 15 (22). P. 1689–1707.

32. Fahn S., Elton R. L. UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale // *Recent Developments in Parkinson's Disease* / eds. S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne, M. Goldstein. 2 ed. New Jersey: Macmillan Healthcare Information, 1987. P. 293–304.

33. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *Journal of psychiatric research*. 1975. No 12. P. 189–198.

34. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека. СПб.: Питер, 2008. 624 с.

35. Curcio C. A. Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy // *Eye*. 2001. No 15. P. 376–383.

36. Селивёрстов Ю. А., Селивёрстова Е. В., Коновалов Р. Н., Ключников С. А., Кротенкова М. В., Иллариошкин С. Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя и ее роль в изучении экстрапирамидных заболеваний // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса*. М.: РКИ «Соверо-Пресс», 2014. С. 138–142.

37. Тютин Л. А., Поздняков А. В., Станжевский А. А., Литвиненко И. В. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике болезни Паркинсона // *Медицинская визуализация*. 2006. № 4. С. 105–111.

Для цитирования: Литвиненко И. В., Бойко Э. В., Дынин П. С., Литвинцев Б. С., Труфанов А. Г., Лобзин В. Ю., Леонов В. И., Литвиненко Е. В., Гимадудинов Р. Ф., Юрин А. А. Морфологические изменения зрительного анализатора и нарушение зрительно-пространственного восприятия при болезни Паркинсона // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2016. Вып. 3. С. 35–48. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.303.

References

1. Illarioshkin S. N. [Course of Parkinson's disease and approaches to early diagnosis]. *Bolezn' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii: Rukovodstvo dlia vrachei po materialam II Natsional'nogo kongressa* [Parkinson's disease and movement disorders: Guide for physicians on materials of II National congress]. Moscow, NCN RAMS Publ., 2011, pp. 41–47. (In Russian)

2. Litvinenko I. V., Odinak M. M., Trufanov A. G. *Bolezn' Parkinsona i sindromy parkinsonizma. Metodicheskie rekomendatsii* [Parkinson's disease and syndroms of parkinsonism. Guideline]. Saint Petersburg, ELBI-SPb Publ., 2012. (In Russian)

3. Nodel M. R., Yakhno N. N. *Nervno-psikhicheskie narusheniia pri bolezni Parkinsona* [Neuropsychical defects at Parkinson's disease]. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, 2009, vol. 2, pp. 3–8. (In Russian)

4. Archibald N. K., Clarke M. P., Mosimann U. P., Burn D. J. The retina in Parkinson's disease. *Brain*, 2009, no. 132, pp. 1128–1145.

5. Biousse V., Skibell B. C., Watts R. L. et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*, 2004, no. 62, pp. 177–180.

6. Davidsdottir S., Cronin-Golomb A., Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Res*, 2005, no. 45, pp. 1285–1296.

7. Levin O. S., Fedorova N. V. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. 2nd ed. Moscow, MED Press-Inform, 2012. 352 p. (In Russian)

8. Illarioshkin S.N. Kognitivnye rasstroistva. Rannie (dodementnye) formy kognitivnykh rasstroistv [Cognitive disorders. Early (predemention) forms of cognitive impairments]. *Consilium Medicum*, 2007, vol. 9 (7), pp. 9–15. (In Russian)
9. Litvinenko I.V., Odinak M.M. Patogeneticheskie osnovy formirovaniia kognitivnykh i psikhoticheskikh narushenii pri bolezni Parkinsona [Pathogenesis basics of elaboration cognitive and psychical disorders at Parkinson's disease]. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*, 2004, vol. 104 (4), pp. 76–80. (In Russian)
10. Litvinenko I.V. Dementsiia i psikhoticheskie narusheniia pri parkinsonizme: obshchnost' vozniknoveniia i novye perspektivy v terapii [Dementia and psychotic disorders in parkinsonism: common genesis and new perspective of treatment]. *Advances in gerontology*, 2004, vol. 13, pp. 94–101. (In Russian)
11. Litvinenko I.V., Odinak M.M., Shatova A.V., Sologub O.S. Struktura kognitivnykh narushenii na raznykh stadiiakh bolezni Parkinsona [Structure of cognitive impairments in different stages of Parkinson's disease]. *Mercury of Russian Military-medical academy*, 2007, vol. 3 (19), pp. 43–49. (In Russian)
12. Litvinenko I.V. [Noncognitive predictors of dementia in Parkinson's disease]. *Bolezn' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii: Rukovodstvo dlia vrachei po materialam III Natsional'nogo kongressa* [Parkinson's disease and movement disorders: Guide for physicians by materials of III National congress]. Moscow, RKI «Sovero-Press», 2014, pp. 86–89. (In Russian)
13. Litvinenko I.V., Trufanov A.G., Yurin A.A., Rezvancev M.V., Voronkov L.V., Fokin V.A. Morfometricheskie osnovy depressii pri bolezni Parkinsona i vozmozhnosti ee prognozirovaniia [Depression in Parkinson's Disease: Morphometric Findings and Prognostic Options]. *Doctor.ru*, 2014, vol. 6–1 (94), pp. 20–25. (In Russian)
14. Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Movement disorders*, 2011, no. 26(13), pp. 2387–2395.
15. Tian T., Zhu X.-H., Liu Y.-H. Potential role of retina as a biomarker for progression of Parkinson's disease. *International Journal of Ophthalmology*, 2011, no. 4 (4), pp. 433–438.
16. Lee J.Y., Kim J.M., Ahn J. et al. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2014, no. 29 (1), pp. 61–67.
17. Litvan I., Goldman J.G., Tröster A.I. et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 2012, no. 27, pp. 349–356.
18. Svenningsson P., Westman E., Ballard C., Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol.*, 2012, no. 11, pp. 697–707.
19. Williams-Gray C.H., Evans J.R., Goris A. et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 2009, no. 132, pp. 2958–2969.
20. Frederick J.M., Rayborn M.E., Laties A.M. et al. Dopaminergic neurons in the human retina. *Comp. Neurol.*, 1982, no. 210 (1), pp. 65–79.
21. Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surg. Radiol. Anat.*, 1988, no. 10, pp. 137–144.
22. Aaker G.D., Myung J.S., Ehrlich J.R. et al. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin. Ophthalmol.*, 2010, no. 4, pp. 1427–1432.
23. Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2011, no. 17, pp. 431–436.
24. Cubo E., Tedejo R.P., Rodriguez Mendez V. et al. Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor. *Movement Disorders*, 2010, no. 25 (14), pp. 2461–2462.
25. Boiko E.V., Kovalenko A.V., Bisaga G.N., Krasnoschekova E.E. Rol' opticheskoi kogerentnoi tomografii v diagnostike i lechenii demieliniziruiushchikh zabolevanii [Role of optical coherent tomography in diagnosis and treatment demyelinating diseases]. *Ophthalmological journal*, 2010, vol. 3 (1), pp. 4–10. (In Russian)
26. Odinak M.M., Emelin A.Y., Lobzin V.Y., Vorobyev S.V., Kiselev V.N. Sovremennye vozmozhnosti neurovizualizatsii v differentsialnoi diagnostike kognitivnykh narushenii [Current capacities for neuroimaging in the differential diagnosis of cognitive impairments]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2012. 4(2S), pp. 51–55. (In Russian)
27. Gibb W.R., Less A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1988, no. 51 (6), pp. 745–752.
28. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1992, no. 55 (3), pp. 181–184.
29. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 1967, no. 17 (5), pp. 427–442.

30. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 2000, no. 55, pp. 1621–1626.

31. Emre M., Arslan D., Brown R. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2007, no. 15 (22), pp. 1689–1707.

32. Fahn S., Elton R. L. UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Eds. S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne, M. Goldstein. 2 ed. New Jersey, Macmillan Healthcare Information, 1987, pp. 293–304.

33. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 1975, no. 12, pp. 189–198.

34. Luria A. R. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka [Higher cortical functions in man]*. Saint Petersburg, Piter Publ., 2008. 624 p. (In Russian)

35. Curcio C. A. Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. *Eye*, 2001, no. 15, pp. 376–383.

36. Seliverstov Y. A., Seliverstova E. V., Konovalov R. N., Klyushnikov S. A., Krotenkova M. V., Illarioshkin S. N. [The role of functional magnetic resonance imaging in research of extrapyramidal disorders]. *Bolezn' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii: Rukovodstvo dlia vrachei po materialam III Natsional'nogo kongressa [Parkinson's disease and movement disorders: Guide for physicians by materials of III National congress]*. Moscow, RKI "Sovero-Press", 2014, pp. 138–142. (In Russian)

37. Tyutin L. A., Pozdnyakov A. V., Stanjevskiy A. A., Litvinenko I. V. Rol' protonnoi magnitno-rezonansnoi spektroskopii v kompleksnoi diagnostike bolezni Parkinsona [The role of proton magnetic resonance imaging in complex diagnosis of Parkinson's disease]. *Medical visualization*, 2006, vol. 4, pp. 105–111. (In Russian)

For citation: Litvinenko I. V., Boyko E. V., Dynin P. S., Litvintsev B. S., Trufanov A. G., Lobzin V. Ju., Leonov V. I., Litvinenko E. V., Gimadutdinov R. F., Jurin A. A. Morphological changes of the visual analyzer and disturbance of visual-spatial perception in Parkinson's disease. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*, 2016, issue 3, pp. 35–48. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.303.

Статья поступила в редакцию 27 июня 2016 г.

Контактная информация

Литвиненко Игорь Вячеславович — доктор медицинских наук; litvinenkoiv@rambler.ru

Бойко Эрнест Витальевич — доктор медицинских наук; boyko111@list.ru

Дынин Павел Сергеевич — аспирант; pavdynin@yandex.ru

Литвинцев Богдан Сергеевич — доктор медицинских наук; litvintsevs@yandex.ru

Труфанов Артем Геннадьевич — доктор медицинских наук; drumn@mail.ru

Лобзин Владимир Юрьевич — кандидат медицинских наук; Leon-valent@mail.ru

Леонов Валентин Игоревич — кандидат медицинских наук

Литвиненко Елена Валентиновна — кандидат медицинских наук; elenalitv@list.ru

Гимадудинов Рифат Фаатович — ординатор; drrf@lenta.ru

Юрин Антон Александрович — адъюнкт; yurinant@gmail.com

Litvinenko Igor V. — MD; litvinenkoiv@rambler.ru

Boyko Ernest V. — MD; boyko111@list.ru

Dynin Pavel S. — graduate student; pavdynin@yandex.ru

Litvintsev Bogdan S. — MD; litvintsevs@yandex.ru

Trufanov Artem G. — MD; drumn@mail.ru

Lobzin Vladimir Yu. — PhD; vladimirlobzin@mail.ru

Leonov Valentin I. — MD

Litvinenko Elena V. — PhD; elenalitv@list.ru

Gimadutdinov Rifat F. — intern; drrf@lenta.ru

Yurin Anton A. — graduate student; yurinant@gmail.com